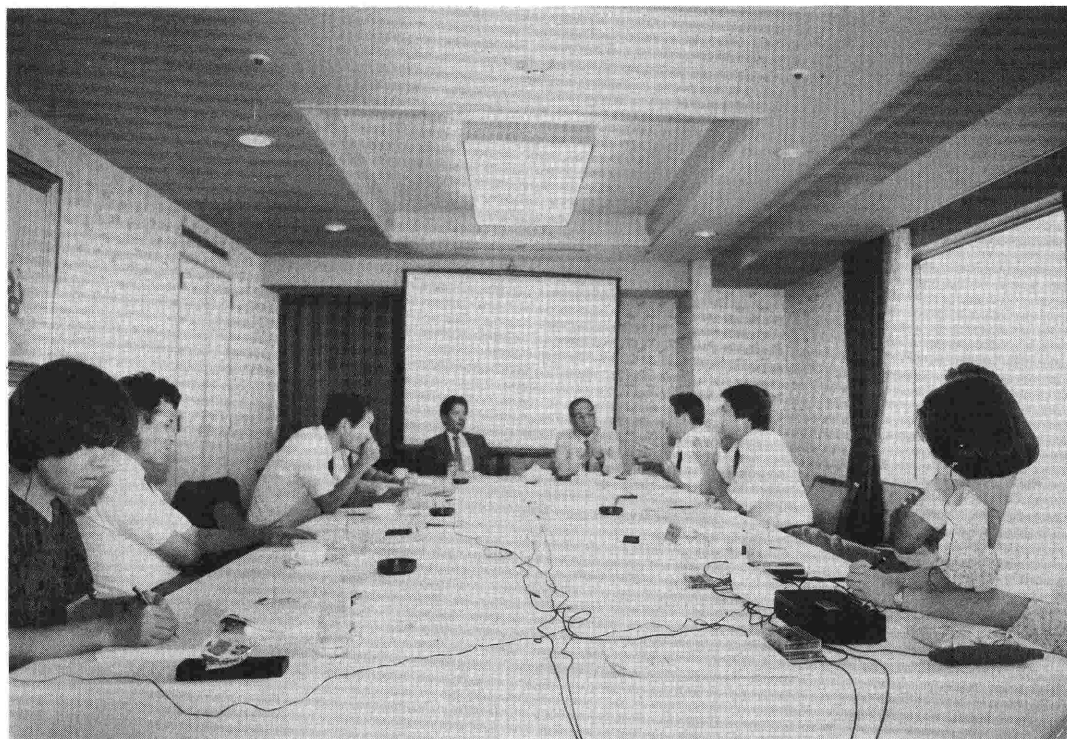


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ DIC の病態生理からみた治療 ＝

討 論 風 景



シンポジスト

松	田	保	先生
宇	野	雅	史先生
池	田	康	夫先生
松	尾	武	文先生
村	田	誠	誠先生
前	川	信	博先生

(司会)	モデレータ	<基礎側>	松	尾	理	先生
(")	"	<臨床側>	岩	井	誠	三先生

日 時：昭和63年8月27日
場 所：大阪ターミナルホテル

出席者略歴

松田 保

昭和33年 金沢大学医学部卒業。同大学第二内科を経て、昭和47年 東京都老人研究室長。昭和59年より金沢大学第三内科教授。

宇野 雅史

昭和57年 大阪医科大学卒業。同年 京都府立医科大学第二内科入局。昭和63年 京都府立医科大学第二内科兼輸血部助手。現在に至る。

池田 康夫

昭和43年 慶応義塾大学医学部卒業。昭和44年 同内科入局。昭和48～51年 米国ブラウン大学留学。昭和57年 慶応義塾大学医学部輸血センター講師。

松尾 武文

昭和35年 神戸医科大学卒。同大学第一内科。米国留学をへて現在兵庫県立淡路病院副院長。著書：ヘパリン（小玉出版部）など。

村田 誠

昭和52年 秋田大学医学部卒業。同産婦人科入局。昭和57年 秋田大学大学院卒業。米国デトロイト William Beaumont Hospital 留学。昭和58年 秋田大学医学部産婦人科助手。昭和61年 同講師。昭和62年 厚生連湖東病院産婦人科々長。現在に至る。

前川 信博

昭和50年3月 神戸大学医学部卒業。同年4月 神戸大学医学部麻酔学教室入局。現在、神戸大学医学部麻酔科講師。



松 尾 理 先生

松 尾 (理) それでは、ただいまから「DICの病態生理からみた治療」の誌上シンポジウムを始めさせていただきます。

進行は、神戸大学医学部教授の岩井先生と私とでやらせていただきますが、大まかなストーリーをこちらの方で用意しているだけで、あとは、その場、その場に応じて、皆さん方の討論に従って、流れを決めていきたいと思ひます。

まず最初に、本日のシンポジウムのメインテーマであります DIC について、皆様方のご意見を拝聴したいと思います。

DIC が発症するそもそもの理由を考えてみますと、血液には、見方によっては非常に矛盾した性格が与えられていて、ある場合には固まらなければならぬし、ある場合には固まってはいけない。その相反する性質が、何かの原因によって、正常では起こってはいけないような場所で起こってしまった。そのようなことが特に微小循環系で多発したというのが、DIC の典型的なものと思ひれます。人類は、最も巧妙に発達した調節機構を止血機構に持っているにもかかわらず、その発動あるいは仕掛けが間違っただけで起こってしまっている。そういう状態が DIC ではなからうかと、私は血液の立場からみております。

まず、各先生方に、DIC をどのようにとらえておられるか、その点についてご意見をお伺ひしたいと思います。

松 田 今おっしゃったとおりで、DIC は、極端な凝固亢進状態だと思ひますけれども、凝固亢進状態というのは、凝固低下状態と違って、凝固因子や血小板がふえたから凝固亢進というのでは

なくて、凝固系や血小板系の活性化が起こっているということだと思ひます。あるいは、活性化が起こっただけではなかなか DIC にはならず、それに対する阻害機構があるのですけれども、その阻害機構を上回る強力な凝固活性化が起こった、あるいは逆に、阻害機構がひどく障害されているときに、DIC が起こる。

そういうことで、実際には、DIC を起こす原因というのは随分たくさんありますし、その程度もさまざまですので、非常に幅の広い概念と思ひれます。片方には、だれがみても間違わない真っ黒けの DIC があり、もう一方には、全く DIC でない、真っ白けの状態があつて、その間に灰色のトワイライトゾーンがある。その明らかでない部分というのもの、かなりあるわけです。

ですから、原因疾患によって、DIC の病態というのは、かなり違ひだらうと思ひます。内科の DIC と産科の DIC というのは相当違ひますし、同じ内科でも、白血病で起こってくる DIC と感染症で起こってくる DIC とでは、随分違ひ。そういうことを前提にして議論しないと、だんだんわからなくなってくると思ひます。

池 田 松田先生がおっしゃった以上に、つけ加えることは全くないと思ひますけれども、今、松田先生がおっしゃった中で、私自身 DIC の病態を考えると、一番大事だなと思ひているのは、疾患によって違ひということだと思ひます。教科書的にみると、全部一元的に DIC を説明しちゃおうというような記載があるわけですがけれども、実際の臨床では必ずしもそううまくはいかないと思ひます。

今、松田先生がおっしゃったように、凝固の活性化があり、それに対する防御機構の反応がある。血小板側からみても、DIC を起こす基礎疾患そのものが血小板の数や動態に影響を及ぼす場合と、血小板には余り影響を及ぼさない病態では、DIC というのは、随分違ひてくると思ひます。基礎疾患が血小板に余り影響を及ぼさないような、例えば、術後に起こった感染症などであれば、血小板が減ってきたということは、非常に大きなインフォメーションになると思ひます。血小板が減ってきて、なおかつ FDP がちょっと上がったというような線溶の亢進のサインがみえ始めたときには、これはやはり DIC の初期段階と考えてもい

いのではないかと思います。

村田 僕は産婦人科なものですから、僕にとっての DIC というよりは、産婦人科領域での DIC が他科での DIC と違う点のみをみますと、正常でも妊婦で凝固因子が上がっていますし、FDP が出てきたり、SFMC が出てきたりしているわけです。松田先生が最初におっしゃったように、そういうものが出てきていても、DIC ではない。pathological なものとはいえない。生体そのものが出した血栓を十分溶かして循環を維持できる、あるいは消費性凝固障害みたいなことを起こさないで維持できている場合には、何の問題も起きないだろうと思います。

ところが、ある trigger, 例えば、上位胎盤早期剥離のようなものが起きて、そこからトロンボプラスチンが流入するというようなことになると、急激に DIC が進む。それは、臨床症状もそうですし、検査所見もそうですけれども、発症してからの時間と密接な相関があって、しかも、胎児はもちろん、母体の命にもかかわってくる。

したがって、僕ら産科医にとって、DIC というのは、起こしたくないというか、もし予防できる、あるいは早く発見して早く対応できるということであれば、それにこしたことはない。もちろんほかの科もそうでしょうけれども、特に acute に進むものですから、起こしたくない、起こったら困る病気だと思っています。

前川 僕は麻酔科で、術後の患者さんが主になるわけですが、そういうところでみますと、やはり基礎疾患が物すごく大事なんだなという気がします。基礎疾患によって治療方法を決めてしまっているようなところもあるぐらい、基礎疾患の重要性を痛感します。それは、先ほど池田先生が言われたように、DIC の病態が疾患によって違うということと、程度が非常に broad spectrum だということにもよるのだと思いますが、基礎疾患が DIC には非常に大切だということが1つです。

もう1つ、臨床的には consumption coagulopathy の方がやはり気になります。例えば、凝固能が亢進しているときに出てくる臓器障害などは、そういう状態が DIC によって起こっているということが早くつかめたらいいのですけれども、そうではなくて、最初に臓器障害が出てきているときには、臓器障害自身は、DIC としてとら



松田 保先生

えるのではなくて、もっとほかのことでとらえてしまうことが多い。例えば腎不全があるとか、肺が悪いとか、そういう個々の病気が DIC によって起こっているかもしれないけれども、最初はそういうことを気にせずに、ほかの原因を考えてしまいますから、DIC の方から言いますと、むしろ早く DIC の状態をつかめる指標みたいなものを手にすることができれば、もう少し治療手段も変わるのではないかという気がしております。

松尾(武) DIC というのは、私なりに考えまして、凝固亢進状態の反映としての全身的な高トロンビン血症ではないかと思っています。それに伴う種々の血液凝固障害と理解しています。

宇野 DIC の概念を一言で言うのは難しいですが、本質的にはただ今先生方のおっしゃられたことに尽きると思います。私は、凝固活性化とその阻止作用との動的平衡状態に破綻を来して、凝固亢進状態の進行に歯止めが効かなくなった状態と考えています。ただし、従来、DIC のとらえ方が血液中の諸因子を中心とした把握の仕方がされてきたように思いますが、DIC の病態に血管壁の機能が重要な関与をしているように考えています。

松尾(理) 先生方の立場によって、多少言葉の使われ方が違っていても、本質的には、皆さん同じお考えをお持ちのように感じました。すなわち、一言で言うならば、凝固亢進状態で、これは、松田先生が注釈されましたが、昔言われていた、凝固因子が多いから凝固亢進状態というのではなくて、活性化されている状態であります。そのために、あとで随伴するいろいろなことが起こります。その起こり方が、各科の先生の持つてお



岩井 誠三 先生

られるフィールドによって基礎疾患が違うために、診断あるいは治療などにかかわってくる問題が出てまいります。

簡単にまとめまして、こういうところを共通項とした同じ stand point に立ったとして、次に、村田先生がおっしゃいましたように、非常に acute な stage のときにどのようにするか。そういう場合の DIC の対処の仕方というところに話を進めてまいりたいと思います。

特に、村田先生がおっしゃいましたように、早急に処置しなければならない場合、特に産婦人科ですと、母児ともに生命が失われるような危険性が非常に高い場合に、DIC の診断、特に早く知って、早く処置をするようなことをどうするか。その点について、村田先生、もう少し詳しくお話し願えませんか。

村田 産科の DIC の場合、最も大事なことは、1つは、基礎疾患が明らかであることが多いということです。DIC を起こすような基礎疾患で、パーセンテージから見ると、一等多いのが上位胎盤早期剥離なのですけれども、その場合、時間とともに明らかに違って来る。そうしますと、最初にすべきことは何かと申しますと、明らかな原因の排除であると言えると思います。

また、消費性の凝固障害が起きていることが多いので、それを補充してやるということです。しかし、そういう場合に、DIC の治療として一般的に使われるヘパリンは、出血の副作用があって、産婦人科の場合、外科手術創がある、あるいは産後の創面が大きい場合が多いものですから、使いくいので、最近では、アンチトロンビンⅢ製剤

を多用しております。

今申し上げたように、治療の第一段階は、原因の除去ということですから、僕らは、早期剥離をみつけたら、昔は、胎児死亡があったら帝王切開をしてはいけないとか、分娩がすぐ行われるようだったら待ちなさいとか、いろいろありましたが、現在では、可及的速やかに帝王切開して、胎盤の除去を行っております。それが一番大事な点だと思います。

松尾(理) 同じように救急に DIC の診断並びに治療にとりかからなければならない麻酔科の立場から、前川先生お願いいたします。

前川 診断と治療に分けて考えますと、診断は、僕らが扱う DIC の場合、例えば、きょう検査に出して、あしたなり、あさってなりに答えが出てくるような検査では間に合わないの、分とか、最低限時間の単位で出てくるような検査法があれば、教えてもらいたいと思うのですが、とりあえず、今、僕らは、臨床症状、それも、いわゆる出血症状を一番重要視します。救急の場合には、臨床症状と、血沈、血小板数ぐらいで我慢する場合もあります。

治療としては、どの場合でも、原因の除去を最優先します。ですから、出血傾向があっても、手術に踏み切るといのが普通です。その後は、補充療法的なことを行いますけれども……。僕らが扱うのは、術後感染などが多いのですが、そういう場合は、まず感染創の除去の手術を行います。

松尾(理) それでは、内科の立場から、緊急あるいは emergency 的な DIC について、松田先生お願いします。

松田 内科の方では、原因を急速に除くというのはなかなか難しいです。とにかく DIC が起こってしまうとなかなか大変なので、ことし厚生省の DIC の研究班で言われているのは、DIC の予知をちゃんとやれと。予知というのは、早期診断と同じかもしれないけれども、原因が除けない場合でも、一生懸命除こうとするわけです。ただ、除いてしまうまでに、感染症にしても、白血病にしても、随分時間がかかりますし、悪性腫瘍の末期ぐらいになると、まず除けないですね。そういうのが内科へ回ってくるわけです。劇症肝炎の場合もそういう点がありますし、敗血症によるショックでもそうです。DIC であるかどうか

うに早期診断するかという問題がありますが、今おっしゃったように、いろいろなやり方で早期診断をして、内科の場合は、血管内凝固を抑えようとするわけです。凝固を抑える薬剤は、たくさんあります。

それから、内科で緊急なのは、ものすごく出血する場合です。ものすごく出血して、ほうっておくと、出血で命がとられるだろうという感じのする DIC は、急性前骨髄球性白血病の DIC と劇症肝炎の DIC です。それらに対しては補充療法がある程度必要です。急性前骨髄球性白血病は、血小板ががた落ちになりますし、しかも、血管内凝固を抑えても、血小板の数は少しも上がりませんから、血小板数が $1\mu\text{l}$ 中2万を切っていたら、2万か3万ぐらいを目標にして、血小板の補充をします。劇症肝炎の場合は、仕方がないから、新鮮凍結血漿を入れるのと、アンチトロンビンⅢが著しく下がるものですから、アンチトロンビンⅢの concentrate を入れる。昔みたいに、補充療法は DIC を加速するだけだというふうな考え方はなくて、病気によっては補充療法もやむを得ないと考えています。

それから、線溶がひどく亢進しているような状態に抗線溶療法をするかということですが、出血に関しては、血小板が下がっているということが一番大変なので、抗線溶療法は、私は余りやりません。

松尾(理) DIC という疾患が、原因疾患から診断、治療まで一連のストーリーなので、何となく話が終りの治療に関するところまで行ってしまいましたけれども、治療の方は、後でゆっくりディスカッションしていただくとして、池田先生、emergency として DIC が起こっているような場合、そのとらえ方、あるいは後の対処の仕方などについて、ご意見をお聞かせ願えませんか。

池田 DIC の持つ病態の中で、臓器障害というものが非常に前面に出ている症例もあると思いますが、出血症状が著しい DIC というのは、皆さんおっしゃっているように、非常に動的な状態ですね。いつも一点にとどまっているわけではなくて、ある臨床経過をみていくと、臓器障害が非常に前面に出ている場合もありますし、臓器障害が余りはっきりしないうちに、出血症状が強くなる場合もあります。急性の場合は、かなり



松尾 武文 先生

trigger がはっきりしていますし、血小板や凝固因子がほぼ同時に減少してきます。私は、臓器障害がかなりはっきりしているのか、出血症状の方が大事なのかという臨床的な evaluation が一番大事ではないかという気がします。臓器障害よりも、むしろ出血が主症状の症例であれば、やはり補充を考えなきゃいけない。病気によってどちらの症状が強くなるかということだと思いますけれども、臓器障害ばかりがぱっと出て、出血症状が出ない状態、要するに、consumption coagulopathy が起こっていない病態というのは、なかなかとらえにくいのではないかという気がするのです。どうしても後者の方へ目が行くのではないかと思います。

これは、松田教授が、DIC の臓器障害というものをどういうふうにとらえるかということで問題を提起していらっしゃると思いますが、その目が今まで余りなかったような気がします。何となく DIC というのは、減った後をみている。出血が出たときに大体気がつくということであったわけですが、検査が進んでくれば、もうちょっとその前段階がとらえられる。そうすると、臓器障害というものにもう少しみんなの目が向く。

ただ、これは基礎疾患がありますから、どこまでが DIC の臓器障害なのか、どこまでが基礎疾患の臓器障害かわからない。そこをうまく区別していくような目で DIC をみていくことが、もっとも必要になるのではないかという気がします。

松尾(理) 結局、DIC を予知するというか、preDIC と言っているのかどうか分かりませんが、



宇野雅史先生

そういう状態をいかにうまく把握するかということになってくるでしょうね。

だんだん話がそちらに行っていますので、DICの診断というところを、今の話と絡ませて、まず、検査学的にどのようにDICをとらえたいか、特にpreDICというか、DICの前兆あるいはDICを予知するというような立場でお話を伺いたいと思います。

松尾(武) DICの中で、独立してpreDICというclinical entityがあるかどうかはわかりません。Biochemicalあるいはlaboratory DICと言った方が適切ではないかという気もします。あるいはDIC準備状態というふうなこともありますけれども、その辺のclinical entityというのは、漠然としています。例えば、基礎疾患があっただけで、既にDIC準備状態と言っているのではないかという議論をされる方もありますが、やはり基礎疾患があって、プラス凝固亢進状態の検査で、1つ2つの異常があった場合をpreDICとした方が、理屈の上では理解できるかという気がします。

preDICあるいはbiochemical DICのlaboratory findingの中で、血小板数の減少ということは、1つ挙げていいと思います。それと、ベッドサイドで行えるのでしたら、FDPの上昇。これも基礎疾患で既にFDPが高いような病態もありますが、40とか60 $\mu\text{g/ml}$ 以上のFDPの上昇がある時には有意と考えます。それにSFMC、これも簡単にできますから、SFMCが陽性、そのぐらいの所見があれば、これは恐らく臨床的にDICになるかという感じにとらえていきたいと思います。

例えば、preDICのstageをへて、それから

DICに至ると考えますと、DICの臨床症状は出血と臓器障害とになります。両者がどう出現するか。まずは出血の症状がmanifestに出て、その次に臓器障害がくるという順序と逆の場合があるわけです。そこで、こういう検査をつかまえたなら出血がくるぞとか、臓器障害の方になるぞとか、どういうふうに臨床的なDICに伴う症状が出現するかということは、ちょっと検査上からは予想できにくいと思います。

いずれにしても、preDICという病期をlaboratory findingの面からとらえると、血小板数とFDPの増加、それにSFMC陽性というようなところで、まずひっかかるのではないかという気がします。

松田 非常に難しい問題ですが、先ほど松尾先生が、DICはトロンビンができている状態だとおっしゃったのは正しいと思います。そうすると、一番単純には、トロンビンが血管の中にあることを確かめればいいわけです。ただ、トロンビンができていても、そのトロンビンが全部インヒターに不活化されてしまえば、DICにはならないわけですが、トロンビンができるときは、恐らく活性第X因子ができるはずで、活性第X因子がどれだけあっても、トロンビンをつくらなければ、DICにはならない。

例えば、活性第X因子ができている、あるいはトロンビンができているけれども、フィブリンが余りたくさんできていない状態をDICの準備状態と言えば、話としてはすっきりするわけですね。そういう状態をつかまえるとすれば、トロンビンなり活性第X因子が血中にどれだけあるかをみればいいけれども、トロンビンも、活性第X因子も、血中では非常に半減期が短くて、すぐなくなってしまいますから、実際には測定できない。トロンビンの場合は、普通はアンチトロンビンIIIとcomplexをつくって中和されますが、アンチトロンビンIIIとトロンビンのcomplexは、トロンビンよりも血中の半減期がかなり長いからです、これははかれるわけです。

これがふえているということは、大事なことで、これはほとんどすべてのDICでふえる。DICの末期になって、凝固ががた落ちになってくれば、かえって減るかもしれませんけれども、これがあって、これまでのDICの診断のクライテリアに

どうしても入らないものは、少なくとも、凝固系の活性化が起こっている状態と言えると思います。

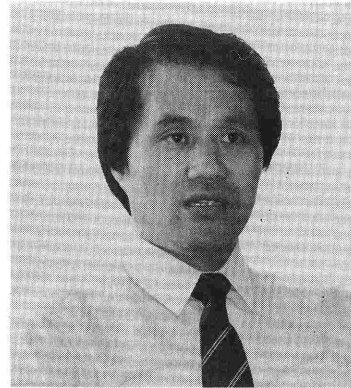
もう1つは、今出ましたフィブリン分解産物を先鋭に反映するDダイマーの測定が可能になっている。あれはDICでなくても少しふえるので、そういう状態とDICのようにひどくふえてくる状態の間には、一番初めに言いましたように、灰色の部分がある。その辺にあるものは、今松尾先生がおっしゃったように、preDICと言えるかもしれない。ただ、フィブリンの分解産物が出ていれば、それは一種のDICだと言ってしまえば別ですけれども、これは、定義の問題ですから。

だから、僕は、トロンビンとアンチトロンビンⅢの complex, フィブリンの分解産物、そして、DICの引き金になるもの、もしも組織因子、組織トロンボプラスチンははかれるようになれば、ひょっとしたら、それがpreDICのパラメーターとして使えるかもしれないと思います。

だから、僕は、極端なことを言えば、Dダイマーと、トロンビン・アンチトロンビンⅢの complex だけでもDICを診断できるのじゃないかという気さえする。ただ、トロンビンというのは、フィブリンあるいはトロンボモジュリンに吸着され、またヘパリン・コファクターⅡによっても中和されるものですから、そういう点では、トロンビンとアンチトロンビンⅢの complex だけしかかって、必ずしもトロンビンを全部反映したことにならない。

そうなると、血中の活性第X因子をはかった方がいいかもしれない。活性第X因子というのは、トロンビンの場合と違って、アンチトロンビンⅢとしかくっつきませんし、ヘパリン・コファクターⅡともくっつきませんから、活性第X因子とアンチトロンビンの complex が将来はかれるようになれば、非常におもしろいと思います。

これは世界じゅうみんな一生懸命やっているけれども、だれも成功していない。それがだめなら、活性第IX因子とアンチトロンビンⅢの complex, これははかれそうだと言っている人がいますので、そういうような活性型の凝固因子そのものを何とかして反映させるという方法が、ここ数年のうちにきっと出てくる。トロンビン・アンチトロンビンⅢ complex の測定キットは、来年には市販されそうなので、そうなればおもしろいと思



池田康夫先生

ます。

松尾(理) 池田先生、preDIC というものをもし考えるならばどのように……。

池田 私は、preDIC のクライテリアを述べるほどDICをよく知りませんが、とにかくトロンビンが産生される場合は、トロンビンの fate, 要するに、トロンビンが generate された後、どうなっていくのだろうか考える時、今、松田先生がおっしゃったように、トロンビン・アンチトロンビンⅢ complex というものでとらえようという話が当然あります。一方、血小板にもトロンビンが素早く結合します。血小板に結合したトロンビンは、凝固活性を失います。内皮細胞にはトロンボモジュリンがあって、これもかなり早いスピードで、トロンビンが generate すると、すぐ吸着します。

要するに、generate したトロンビンを処理する機構として細胞因子も無視できない訳です。血小板は、今までは、consumption されるとか、放出反応を起こすとかいうことでDICの発症の面からは悪い方ばかりに考えられたのですけれども、血小板も、できたトロンビンを吸着中和するという別の考え方からとらえてもいい細胞の1つだと思います。

血小板も、内皮細胞もトロンビンをかなり早いうちに、ATⅢよりもずっと早いスピードでクリアしてしまいますので、preDIC という立場で考えた時そちらの方がむしろ鋭敏ではないかという気がします。

松尾(理) 血小板にトロンビンが入っているということのをどのように証明されますか。



前川 信博 先生

池田 それは簡単ではありません。血小板にトロンビンが結合したかどうかをダイレクトに証明する方法はないのではないかと思います。考え方としては、血小板膜上でトロンビンの substrate になっている膜蛋白が知られていますので (glycoprotein V, GPV) その水解物を血中で測定できるようになれば、トロンビンが生成されて血小板に作用したということを推定することはできます。血小板の側からみると、preDIC はそういう考え方をしていってらうか。

松尾(理) 宇野先生、血管壁の方からみて、preDIC という概念をどのような状態とお考えになりますか。

宇野 血管壁の前に、内科的に、我々は悪性腫瘍の患者さんを持つことも多いのですけれども、DIC の診断基準で、基礎疾患に悪性腫瘍があるというのが、点数に加えられるわけです。トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) を悪性腫瘍の患者ではかってみますと、悪性腫瘍にかかっているというだけで TAT が高い。そういうことから、DIC の診断基準で基礎疾患を有することにより、点数が加えられることの妥当性が示されているのではないかとということが1つあげられます。血管壁と DIC については、先ほども申しましたように血管壁の面からのみでは DIC をとらえることはできない。血管内の種々の因子と血管壁との関係でみていかなければならないと考えています。具体的には非常に難しい問題ですが、血管壁の抗血栓性に関して、1つには、血管壁自体にヘパリン様物質があって、特にヘパリンサルフェートによって ATⅢ が活性化されて、

トロンビンを不活化するようなことがありますし、また、tissue plasminogen activator ならびに prostacyclin の産生・遊離などを介して血管内皮の抗血栓性が構成されているわけですから、血管壁の抗血栓性の低下が臨床的に検査データとしてとらえることができれば、preDIC の状態を把握する上で役にたつと思います。

村田 例えば、妊娠中毒症というものを検査データからみますと、SFMC も、もちろん高いものもありますし、ATⅢ は、症状に応じて低くなってきます。TAT は、はかったことはないのですが、 α_2 PI-Plasmin complex というものをはかりますと、中毒症の重症度に応じた変化がみられる。しかし、果たしてそれを preDIC として、DIC の治療をすべきなのかどうかと言われると、わからないというのが現状だと思います。

例えば、ヘパリンを使って治療した成績をみますと、効いたという人もいれば、全く効かないという人もいます。明らかに効いたという例は、前のお産の1人目、2人目が中毒症で、3人目は妊娠初期からヘパリンを使ってうまく生児を得たというような使い方をしている。

また、そういう診断がついた時点で、凝固の分子マーカーと言われるようなもので DIC とした場合に、そこで治療して、それが有効な結果を得て、結果的にいい赤ん坊が得られるかということ、それは決して正しくはないだろうと思うのです。

したがって、preDIC という段階をつかまえる診断は、今までおっしゃったようなことでいいと思いますが、それに対する対応は、また別に考えなければいけないのではないかと。疾患からみて、産婦人科領域ではそういう気がします。

先ほどの急性の話に戻って恐縮ですが、そういう場合の診断というのは、産科の場合は、眞木先生たちが前に基礎疾患臨床症状を中心とした診断基準を出しております。その診断基準での scoring と厚生省の診断基準での scoring は非常によく相関しております。したがって、検査成績に、あまり重点を置かなくとも早期に DIC の治療を開始できます。

松尾(理) それでは、麻酔の立場で前川先生、preDIC をもしお考えだとすれば、どのように考えて、どういうメリットがあると思われますか。

前川 そこが今、僕らが DIC を扱うときに、一番気になっている、ある意味ではいらいらするところですけども、はっきりしないんですね。物すごく漠然としている。実際に患者さんを治療しているときはわからなくて、検査データが返ってきたり、明らかな出血症状が出てきたりして、あの時点で DIC だったねと retrospective に診断することがほとんどで、産科の患者さんだけが preDIC 的なところからとらえられるという感じがします。

外科的な患者さんについては、最初から DIC をおこしてくる可能性を考慮して、治療することはありますけれども、自分の気持ちとしては、これが preDIC なんだと思いながら治療していることはまずない。危険性を考えて、治療はしますけれども、preDIC だと自分で納得している場合はまずないですから、それをどう納得したらいいのかということをきょう教えてもらいたいと思って来ました。ですから、この問題はパスさせていただきます。

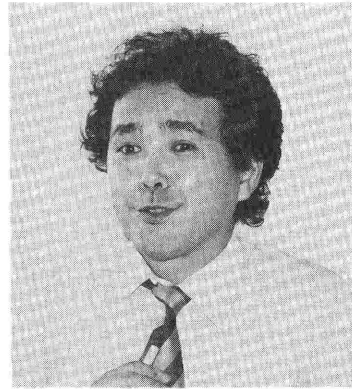
松尾(理) 検査をした場合に、数分とか、短時間で反ってくるものがないので、結果がわかったときには、かなり事態が変わっているという問題ですね。

それでは、DIC の診断を早期にするために、どういう molecular marker を使えばいいかということをお聞きしたいと思います。

松尾(武) 前川先生の話の続きになりますが、preDIC の診断に対して納得できないような situation が、臨床の場であります。そういうときに、私自身はどういうふうに対処するかといいますと、FDP だけが低い、例えば80とか100とかいう結果があります。その場合は、高 FDP 血症として対処します。ほかの検査、例えば、SFMC が陽性なら、SFMC が陽性という病態への対処を考えます。preDIC かどうかという議論を避けて、FDP が高ければ、これは血小板機能に異常をもたらすから、血小板数の減少とあいまって、出血するのではないかという観点から臨床的に病態を把握します。

このように、検査結果の異常に1つ1つに対応するという考えで、それが DIC なのかどうかという議論は避けて臨床的な対応をしております。

ベットサイドでどういった分子マーカーを使えば



村田 誠 先生

いいかという、FDP、血小板、SFMC は、短時間で対応ができます。もし厳密な意味で DIC と診断しようとするすと、高トロンビン血症の検出ということで、先ほど松田先生がおっしゃったように、TAT、Dダイマーの検出ということになります。しかし、TAT というのは、血栓症、静脈血栓、肺梗塞などでは上昇しますので、何か別の検査と組み合わせることが必要になります。TAT と Dダイマーがいずれも高値をとる病態という、やはり DIC ということになるのでしょうか。Dダイマーだけ陽性では、DIC として対処するにはちょっとしんどい感じがします。

Dダイマーの検査が DIC でどのくらいの陽性率があるかということの前に調べたものを、この論文にも出してあります。(図7)これは、施設や基礎疾患によって違いますが、先程の TAT—トロンビンとアンチトロンビンの複合体も80%ぐらいの陽性率、 α_2 PIP といわれる分子マーカーも、やはり80%ぐらいの陽性率です。即時性の検査という観点と、分子マーカーとして DIC の診断を確認するという問題とで、検査の組み合わせ方が異なってきます。

DIC の疑いがあるときは、血漿を凍結して、後でゆっくりやる。とりあえずの検査と、後でゆっくりやる検査というふうに分けてやっております。

松尾(理) そのとりあえずの検査では、分単位でできる必要最小限の組み合わせとというのは……。

松尾(武) 市販のラテックス凝集試薬を用いればDダイマーはすぐできます。FDP のラテックス凝集法もすぐできます。とりあえず FDP

が高いことを確認して、もしDダイマーが陽性ならば、disseminate がつくかどうかは別として、IC すなわち intravascular coagulation の存在は間違いないと思います。

それに続きまして、SFMC も、その陽性率は88%位ですが、これは、TAT などよりも感度が悪いが、すぐにベッドサイドで実施出来ます。

松尾(理) 宇野先生、早期に検査をするという立場からみていかがですか。

宇野 やはり臨床症状の経過が大切と思います。ベッドサイドですぐに測定できるような指標は無いといえます。ただこれまでの種々の検査と異なり、私の経験では、TAT は鋭敏かつ簡便な検査法ですので非常に有用と思われま

す。ただ、まだこの施設でも測定できるという検査法ではありませんので、ベッドサイドでというのは難しいですね。やはり、現時点では、臨床経過を追うと共に血小板、赤沈、FDP、ATⅢといった従来の指標の変動をたんねんに追っていくという地道な努力が必要なのではないでしょうか。

松尾(理) 松田先生、診断するのに、いろんな検査データを集めて、どの検査結果がどうだったか DIC だというようなことを最終的に言わなければならないと思います。先ほどの話の続きとして、preDIC で、DIC が将来起こるであろうという考えを持って診断し、治療をしていった場合に、仮に DIC でなかったとしても、治療によるマイナス部分と、早期に preDIC をつかまえて、治療をしておいたプラスの部分と、その差し引きネットとしては、preDIC というようなものを考えておくことに、何かメリットがあると考えていいでしょうか。

松田 私は、メリットはあると思います。というのは、preDIC らしいと思ったときに、1日1万単位もヘパリンをいく人は、余りいないだろうと思います。これは、DIC の前ぶれですよという、大抵1日4,000単位とか、6,000単位とか、特に日本人は、薬を非常に慎重に使いますから、その程度のヘパリンをちよろちよろっと流してやると思います。それは意味のないことではなくて、かなり意味のあることで、実際、私が東京都老人医療センター(旧養育院付属病院)にいたときも、かなりの重症患者で、FDP が上がると、点滴の中に6,000単位ぐらいのヘパリンを入れていた。

あれをやり出してから、手足の先が対称性の末梢壊死になるような惨めな DIC がなくなったんです。それで全部の DIC の発現を予防できるとは言いませんけれども、恩恵を受ける患者さんは必ずいると思います。

それからヘパリンを1日に6,000単位ぐらいであれば、血小板がひどく減っている場合は問題ですけれども、そうでなければ、それによってひどく出血する人はいないと思います。

産科領域は、ちょっと話が難しいと思いますけれども、内科領域だけでみれば justify される。

それでも、老人は、グラム陰性菌の肺炎がかなり多い。グラム陰性菌の肺炎は時々 DIC になるものですから、このような症例はあらかじめヘパリンをいこうかという話が出たことがあります。グラム陰性菌の肺炎が、あの当時のクライテリアで、どれくらい典型的な DIC になるだろうと思って調べたら、大体10%だった。臨床の医者は、10%の頻度であれば、ヘパリンにいきたがらないですね。もうちょっと高いと、ヘパリンをやる気になる。そのときに、定量的な指標があればいいわけで、アンチトロンビンⅢとトロンビンの complex でもいいし、Dダイマーでもいいですけれども、かなり高いと、それならいこうかという気になるのではないかと思います。

ただ、高いということと、患者さんの将来の運命がどれくらい相関するかというのはわかっていませんから、preDIC を治療することが justify されるかどうかということと関連がありますけれども、内科に関しては、僕はいいと思います。これは異論の多いところかもしれませんが。

池田 preDIC が治療の適応として考えられるのは、結局のところ、臓器障害につながっていく症例だろうと思うのです。

僕がきょう皆さんにお聞きしたいと思っていたのは、full-blown の consumption coagulopathy になると、その間にいろんな凝固因子、血小板が消費されるわけですけれども、その消費の程度と臓器障害の発現は、必ずしもパラレルでないと思うのですが。

例えば、末梢血管がひどい壊死になったとか、すごい肝障害が起こったとか、基礎疾患として臓器障害を起こしやすいお年寄りなどにかかなり多いのではないかという気がします。ですから、先ほ

どから臓器障害にこだわっているのですけれども、DICで臓器障害を起こしやすい人、起こしにくくて、大した臓器障害がないのに、consumptionばかりが目立つ人、これを区別することが重要なのではないのでしょうか？

臓器障害を起こしてくるような人に対しては、予防的な mini-dose のヘパリンみたいなものを作ることは、私は大賛成なのですけれども、それが区別できるものかどうかということについて松田先生、いかがでしょうか。

松田 私は、multiple organ failure の定義に合致するような症例が、DICの中にどれくらいあるのか、multiple organ failureと言われた中に、凝固系からみて、full-blown のDICと思われるものがどのくらいあるのかということ、興味を持って眺めているのですけれども、確かに、患者さんの状態というのは、物すごく大事です。

だから、老人のDICだけ取り出せば、相当の頻度でMOFになる。特に、悪性腫瘍とか感染症を基礎疾患に置けば、相当の頻度になります。ただ、その中でもDICになるのは、余り貧血が強くなって——貧血はもちろん基礎疾患ですから、ありますけれども、物すごい貧血があるわけではなくて、かなり赤血球が残っていて、線溶がちっとも亢進してなくて、余りひどい出血が起こらない例はかえってMOFが多い。白血球みたいに血小板はがた落ちになっているし、線溶が物すごく亢進しているようなものは、あちこちから出血しますけれども、MOFにはほとんどならない。だから、若い人のDICも、そういう点では、比較的MOFにはなりにくいのだらうと思う。

もう1つ、MOFを専門的にやっているのは、主に手術のできる人ですから、割に若い患者さんが多いと思いますけれども、ああいう例をみると、思ったほどDICを合併している例がないのですね。そういう印象もあるので、僕は、線溶のひどく亢進しているようなタイプのDICと急性白血病は、MOFにはならないと思っています。急性白血病は、白血病療法のために、腎障害を起こしたり、心臓がおかしくなったりするのはもちろんありますけれども、そうでなくて、DICのためにMOFになるという患者は余りない。だから、そのところを相当区別して考えた方がいい。池田先生は、ご存じでおっしゃらなかったのだと思

いますけれども。

松尾(理) 検査的なレベルでのDICと、臨床症状として、MOFもその1つかもしれませんけれども、クリニカルなDICというものを分けて考えたとして、検査的なDICがpreDIC的なセンスと思えば、DICの前兆をとらえたということになります。そういう前兆とか予兆としてとらえることによって起こるメリットが、その治療を行うことによって起こるデメリットよりも大きければ、DICの治療を行ってもいいのではないかと。そういう立場に立つと、少ない検査ながら、最低限これだけの検査がこういう結果を示せば、少量のヘパリンをやっておこうか、というようなやり方にもなってくるかと思えます。

先ほどからの話で、検査的にDICは、産婦人科の場合を除いては、ほぼ同じような理解に立ったと思いますので、今度は臨床的にクリニカルなDICとして明らかになったような場合、それは恐らく出血が前面に出てきている場合が一番多いかと思いますが、そういう場合の診断とその対処の仕方をお聞きしたいと思います。

まず松尾先生から、臨床的なDICの検査——何か矛盾したようなことを言いますけれども、どのようにとらえたらいいでしょうか。

松尾(武) 臨床的にDICというと、まず出血ということになりますが、出血の原因として、端的に申しますと、血小板が減っているか、凝固因子が消費されているか、そのいずれかか、あるいは両方が重なったかということになります。治療の観点に立ちますと、血小板がない場合は、血小板濃厚液を入れるしか方法がないわけです。

血小板濃厚液を入れると、DIC材料を入れることになりますから、同時にanticoagulantと一緒にやる。そのときに、新鮮凍結血漿を入れるかどうかということも問題になりますけれども、出血対策としては、血小板濃厚液、anticoagulant、新鮮凍結血漿をうまく使う以外には、今のところないわけです。どれをどういうふうな使い方をするかということで、検査結果が生きてきます。例えば、血小板が10万もあって、出血している場合には、血小板よりもほかのファクターということになります。

もう1つ厄介なのは、既往に胃潰瘍とか消化管出血があって、その出血がぶり返してきたりする

ことがあります。また出血巢の不明の消化管出血以外に、はっきり原因があるような出血もまぎってきまして、どういう対処をするかということが問題になります。

我々は、DIC のいろいろな病態が理解できますが、その病態に対する対応の仕方としては、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿、抗凝固療法しかないのので、それをうまく使うか、あるいはうまく使った結果が臨床検査にどう反映するかになるわけです。

実際には、血小板濃厚液を入れて、血小板が期待値以上に上昇したとか上昇しないとか、上昇しなければどういう容態かということになります。

DIC の治療の手段に限られている現状で、その治療の手段をいかに有効に使うかということになります。いかに有効に使うかということに対して、検査学的にそれを裏づける検査を即時に実施することにつきます。

松尾(理) 宇野先生、血管壁の立場からみて、臨床的な DIC のとらえ方とその対処についてお願いします。

宇野 Sepsis にみられる DIC では、多くはエンドトキシンが関与しているように言われていますし、このような内皮細胞障害性に働くような機序の存在すると思われる基礎疾患を有する患者では、もちろん基礎疾患の治療が一番大事ですが、この他ベースになって悪さをしているような状況、アシドーシスとか低酸素血症といったものの除去が大事かと思えます。

本質的には、血管壁の障害によって起こってくる DIC と他の原因によって起こってくる DIC とは、検査法の上では特に変わったことは無いように思われます。今後、DIC の病態がより詳細に追求できれば、病態に応じた治療法というのもでてくる可能性はあります。その点では、低分子ヘパリンとか、ヘパリノイドといったものが開発されてきつつありますので、そのような薬剤がでてくれば、抗トロンビン活性が少ないということですので、出血症状に対しても安全に治療が行えるのではないかと考えています。

松尾(理) いろいろな薬剤がありますけれども、いろいろな症状が起こる場としての血管壁を正常化させようという薬剤はありませんか？

宇野 フリーラジカルというものが、血管障害に関与して問題になっていますけれども、スー

パーオキシサイドが血管壁を障害するというので、そういうものに対する scavenger が開発されれば、そういった面からも、血管壁の障害が予防されるのではないかと考えます。

それから、線溶面から言いますと、2, 3の薬剤が線溶活性を上げると言われておりまして、塩酸ジラゼップといった薬も、t-PA の release を促進するというようなデータも出ているようですので、そういった面での考慮も必要かと思えます。

松尾(理) 松田先生、臨床的な DIC についてお願いします。

松田 臨床的には、anticoagulant を使うべきだと思います。その anticoagulant として、ヘパリンを使うか、あるいは低分子ヘパリンの話も出ましたが、アンチトロンビンⅢを補充したり、合成抗トロンビン剤を使うかという選択は、血中のアンチトロンビンⅢの量をはかってということになるわけですね。

補充療法として、血小板を入れるのは、私たちのところは、急性白血病のときだけで、それ以外のときは、血小板は減っていても、余り入れない。fresh frozen plasma を入れるのも、劇症肝炎の場合と、DIC では非常にわかりにくいのですけれども、L-アスパラギナーゼを抗白血病剤として使ったときに、フィブリノーゲンががた落ちになるので、そういうときは、絶対に補充しなければいけない。ですから、これは L-アスパラギナーゼを使っている例に DIC がオーバーラップしているときに使います。

閉塞性黄疸が DIC に合併していて、ビタミン K を使うかどうかという問題がありますが、あれは、物すごくプロトロンビン時間が延びるものですから、ほうっておくと、脳出血を起こすことがなくはないので、僕は、ヘパリンを使いながらビタミン K をやったらいと思います。最初ひどくプロトロンビン時間が延びていけば、ヘパリンは使いませんけれども、ビタミン K を 1日 15 mg ぐらいは使います。

それから、松尾先生が指摘された、消化管出血が起こってくるのが非常に困る問題で、凝固異常や血小板の低下がひどくなくても、下部腸管に segmental に necrosis が起こってくる。あれは、おそらく循環障害と関係があるのだろうと思えますけれども、そのほかに、胃や腸に浅い ulcer が

出たり, erosion が出たり, そこから激しく出血することがある。ああいうときにどうするか。ヘパリンなどを使う勇氣があるかどうかという問題でしようけれども, いつでも僕は迷うんです。結局, 思い切って, 6,000単位ぐらいの少量のヘパリンを使って, 消費性凝固障害を改善する方向にいった方が, いい結果が出るような気がします。

いつも僕は余り積極的でなくて, 教室員の方がむしろ使いたがって使って, 先生うまくいったでしょうという場合の方が多いのですけれども, (笑) これは, その医者がどのくらい度胸があるかで, このごろそうかなと思って, 僕はヘパリンを使うのですが, 大下血などが起こると, ヘパリンを使うことは非常に恐ろしいですね。その辺, 皆さんどういうふうに考えていらっしゃるか聞いてみたい。そうなったらもうギブアップするという考え方と, そういうときこそヘパリンを使うという戦闘的な方と, いろいろある。激しい下血を持つ DIC は, 皆さん相当経験していらっしゃると思いますが。

急性腎不全などが起こった場合は, 血栓溶解薬を使うかどうか問題になると思います。僕は, ウロキナーゼは, 以前東京都老人医療センターにいたときに, 急性腎不全の例に使ったことがありますけれども, 本当に効いたのかどうかわからないわけです。ラシックスを使っても出るはずがなさそうな無尿に対して, ウロキナーゼが効いたようにみえたこともあるし, 全然効かない例もあるので, これもよくわからないですね。

例えば, 眼底などをのぞいてみて, 眼底血管に血栓でもあれば, そういう症例は, ウロキナーゼを使ってもよいかと思うこともありますが, 教室員に, DIC でアップアップしている人の眼底をのぞけと言っても, なかなかのぞかないですね。

池田 私は今, 輸血部にいるものですから, 外科系の患者さんの相談に乗ることが多いのですが, 術後の DIC は, 創面からの出血が結構問題になります。例えば腹腔内の問題でも, DIC で起こっている出血なのか, あるいは出血傾向とは関係なく局所の創面の問題なのかということが, なかなかはっきりしないことが多い。DIC の所見があっても出血対策として DIC の治療をしていれば十分であるとばかりいえないこともありその場合は勿論局所の対策が重要になって来ます。

しかし僕は, 具体的なサゼスションとしては, いつも補充療法をかなり重視しています。松田先生とはちょっと血小板の使用の仕方と異なるのですが血小板減少があって active な bleeding があるときには濃厚血小板を入れることを心がけています。それで少なくとも臓器障害が悪化したという症例は, 余り経験しないように思いますので, 現在出血していれば, とにかくとめるようにします。普通我々は, 何も合併症のない患者さんでは, 血小板輸血の適応として血小板数2万とか1万を基準にしているわけですが, DIC の所見が出てくると, 3万ぐらいを1つのめどにして補充します。

村田 今, 血小板を入れる目安として, 数を問題になさいましたが, 僕ら臨床をやっている, 出血傾向があって, 数はそこそこあるが, 血小板を使うか使わないかというときに, やはり出血時間をみたいと思うのですが, 出血時間を目安にすると, どうでしょうか。

池田 DIC の場合は, FDP の増加, プラスミン活性の亢進, その時に使用している薬剤などにより血小板機能の低下がありますので, 数に比して出血傾向が強く出現することが多いと思います。従って本当は, 血小板の数よりも, 出血時間がいいと思うのですけれども, standardize した出血時間測定法でない限り, 余りいい結果は得られないと思います。恐らく5万を切っていたら, DIC の場合, 出血時間はとまらないと思います。ですから, 余りやる意味がなくなってくるのではないのでしょうか?

それよりも, むしろ血小板の数がどれぐらいの期間に減ってきたか。例えば, きのう10万あったのが, きょう5万というのと, ずっと chronic に5万ぐらいというのでは, 出血傾向による血小板の影響は, 全然違うと思うのです。ですから, 数の推移を一番大事にしていることは確かです。ある時点で切ってみて, 私は, 普通は1万~2万, このごろは1万と言っておりますが, DIC をかぶっている場合には, 3万ぐらいを目安にしているので, 余り出血時間で決めていることはないですね。

村田 これからしくちやいけな手術のときに, 数を見て, 大丈夫だろうと思うのですが, おっかないんですよ。

池田 それは6, 7万の場合ですね。

村 田 例えば、妊娠中毒症などで、赤ん坊を出したいときに、帝王切開をしなくちゃいけない。そのときに、ほかのデータは DIC ぎみのデータ——chronic DIC と言えるようなデータが出てくるわけです。血小板も7, 8万。これに血小板を使うか、使わないかで、出血時間をはかると、大抵正常とか、そんなに延びていないわけです。血小板を準備するという、手間がかかりますから、ウンとうなるのですが。

池 田 6, 7万とか、血小板が軽度減少しているときで、術前に決められるのであれば、当然出血時間をやります。そのときは、私は、正常の1.5倍ぐらいを目安にして、ちょっと延びているぐらいであれば準備しないけれども、1.5倍以上延びているときは、血小板は必ず準備しておいてくださいといいます。とっておくと、外科の先生は安心するんですよ。そして使わなければほかへ回せるようにしておけば、血液もむだになりませんので。これは、プラクティカルに非常に大きいです。急に言われても、血小板は手に入らないので、そういうマネジメントができればボーダーラインケースは、前もってとっておいてあげます。

村 田 ありがたいです。(笑)

池 田 それで使わないというのが一番いいと私は思います。安心料みたいなものですね。

前 川 余りライフスパンがないでしょう。今は、昔に比べると、少し長くなりましたけれども。今はどれぐらいもつのですか。

池 田 今は、72時間です。72時間を過ぎたらだめというわけでもないですからね。

岩 井 現実の問題として、内科あるいは産科は、こういう疾患のときは、DICに陥りやすいということがはっきりしてきた。ところが、外科の場合、例えば、敗血症の患者でショック状態になりかけていて、手術をしなければいけないからやる。その後で、本当に凝固系、線溶系をずっと時間的に追いかけるかということ、一番追いかけているのは、動態と血液ガス云々と言っておりますが、途端に血液ガスがすんと落ちると、何だかわからない。そうすると、そちらばかり一生懸命になっているうちに、何となく出血してきたというようなことが多いわけですね。

そのときにどうすればいいのか。最近では、皆さん早くからヘパリンをお使いになっておりますけ

れども、確かにもとの疾患というのは非常に重要である。私もよく emergency が来たときに、何でもいから血液を抜いておけ、前の値がわからないとわからないじゃないかと言うのですけれども、どんな状態で取り扱ったのかということは、非常に大事なことだと思います。

1つ教えていただきたいのは、私は新生児の麻酔が専門ですが、超未熟児とか極小未熟児では、IRDSにしても、横隔膜ヘルニアでも、hypoxiaが物すごく強いと、すぐDICみたいなことを起こしてくる。そうすると、私どもは、一番先に交換輸血を始めるわけです。ちびですから、非常に楽である。非常に激しいhypoxiaが起こって、血管内皮が早くダメージを起こしてくるだろうと思いますが、交換輸血をして、そのままだめになっていくのが多いけれども、何となくよくなるものもある。交換輸血というのは、補充療法という意味もあるし、線溶系と凝固系のバランスをもう一遍取り直すということがあるかもしれないけれども、凝固系そのものが未熟児の時代からずっと変わっていくというのは、今ははっきりとつかまえているのでしょうか。私は、余りはっきり書かれたものがないように思うのですが。

松 田 僕の知っている範囲では、胎児の段階から、いろんな凝固因子が産生されて体内に出てくる時期というのはそれぞれの凝固因子について多少違っていて、未熟児の時点では、完全に成人に匹敵するほどの凝固因子はないし、凝固阻止因子も低いのは確かです。ビタミンKが足りないというのも確かなようですけれども。だから、僕は、ちょっとどっぴかに傾いたときに、出血も起こりやすいし、血栓も起こりやすいという、非常に転がりやすい形をしているのだらうと思います。

村 田 そのとおりだと思います。凝固因子そのものも低いですし、インヒビターそのものも低いですから、どちらか1つ補充しようという場合に、おっかないですね。そこらを十分注意しなくちゃいけない。

もう1つは、超未熟児、極小未熟児での頭蓋内出血の問題で、この前の産婦人科血液研究会で、アンチトロンビンⅢを使って、非常にいい成績を得たというデータが、鹿児島市立病院の池之上先生のところから出ておりました。どちらかという、新生児というのは、ヘマトクリットも高いで

すし、hyper coagulable な状態だと思のですけれども、アンチトロンビンを使ってかなりいい成績が出ていたということで、非常に興味深く伺いました。

岩井 何をターゲットにして改めていくのが一番いいのか、何となくわからないから、一緒になっているんなものを使って、結果的にいいものもあるし……。

ですから、preDIC という1つの概念でつかまえられると、大変ありがたいと思のですけれども、例えば sepsis を起こしている患者は、状態としては pre かもしれませんけれども、本当に全部が DIC に陥るかどうかわからない、その辺が非常に難しい点だろうと思います。はっきりと出血傾向が出てきたとか、DIC が微小血管の中で起こったようなことが考えられるときには別ですけれども、実際にショック状態を起こしますと、肺などでも、いきなり PaO₂ がすくと落ちてしまう。それは、肺血管の spasmus でも起こるわけです。そうすると、その辺で、DIC というのはこんな機序で起こるといって、今までお話があったことを頭の中で理解していないと、的確な後のフォロー、これから何をみていったらいいかということがわからないのではないかと気がします。

薬についても、ヘパリンのほかに、最近はいろいろな薬が出ていますけれども、その辺の具体的な使い方はいかがでしょうか。

松田 一番初めから使われているのは、スタンダードのヘパリンですね。ヘパリンは外国では、静脈血栓症などに使うのと同じような full dose のヘパリンがずっと DIC に対して使われてきましたが、日本では、極めて少量からスタートして、だんだん量がふえてきた。外国では、full dose のヘパリンを使って出血するということがわかったものですから、だんだん減ってきて、今は、外国の教科書を見ると、非常に消極的で、体重 1 kg 当たり 1 時間に 5~15 単位使えと書いてある教科書が多いですね。3 倍の範囲がありますから、何となく自信のなさそうな使い方ですが、彼らの場合は、出血の強そうなのは、ともかく少量——体重 1 kg に対し 1 時間に 5 単位からいきなさいと書いてある。日本は、むしろ今は、1 日に 1 万単位ぐらいからいく人が多いのではないかと思います。

岩井 我々は、5,000 単位 1 日 2 回使えということ、常識的に教えられたような気がします。

松田 最近は、低分子ヘパリン——アンチトロンビン III との complex は活性第 X 因子しか抑えないわけですが——を使っている人もいます。これは、単位としてはヘパリンの 3 分の 1 ぐらいの量を使うということですね。トロンビンを抑えない薬が効くのかということは、非常に問題ですけれども、効く例は確かにありますね。

それから、アンチトロンビン III の濃縮製剤ですけれども、内科はあれを 1 日 1 回 1,500 単位静注、それに 1 万単位ぐらいのヘパリンを別に点滴で入れるわけです。産婦人科は、ヘパリンを使わずに、もっと大量のアンチトロンビン III の濃縮液を使う。それはどちらが正しいのか、よくわかりません。

あと、合成抗トロンビン剤で、今使われているのはメシル酸ガベキサート (FOY)、もう 1 つはメシル酸ナファモスタット (フサン) ですね。FOY の方は、体重 1 kg 1 時間に 1~2 mg、フサンの方はその 10 分の 1 ぐらいです。

最近もう 1 つ出てきたのは MD805 (アルガトロバン) で、FOY、フサンは抗線溶作用を持っていますけれども、これは抗線溶作用は全くない。これは相当強力な薬で、使えばプロトロンビン時間が延びてくる。そういう点では、切れ味はありそうです。ですから、MD805 の効果を判定するときに、プロトロンビン時間が短くなるということは期待できないわけで、16 秒ぐらいには必ず延びてしまう薬です。これは、体重 1 kg 当たりとは言っていませんけれども、1 日の使用量が 20~60 mg の間で dose finding をしようというトライアルが今始まるそうです。

あとは、尿から分離したトリプシンインヒビターを使ってみるかという話がちらりと出ています。あれは、組織因子の血管からの release を抑えるかもしれないという議論もあるようです。ただ、あれは、個々の症例については、多少のレポートがありますけれども、大規模な multicenter trial まではまだ入っていないと思います。

僕が覚えているのはその程度で、あとはトラネキサム酸、ε-アミノカプロン酸、アプロチニンなどの抗線溶薬をどうするかですけれども、今は抗

線溶薬を使うという考え方は強くないような気がしますし、使いたいことは余りないですね。どうしてもそういうものを使いたいときには、FOYのような抗線溶作用を一緒に持っている薬の方に僕らは使ってしまうので……。

村 田 僕ら、ヘパリンは使いにくいものですから、アンチトロンビンⅢの場合は、3,000単位使っています。大体計算上、1%のアンチトロンビン上げるのが1単位/kg ですから、大体その計算で投与して、60とか70とかいう低いレベルではなくて、90、100というパーセントまで上げるようにしています。

それから、腎不全などがある場合ですと、FOYでもそうですけれども、そういう抗プラスミン活性があるものは使いにくいけれども、何とも出血がとまらない場合は、やむを得ず使っている。腎不全には、透析などで対応しようということで、まずは出血をとめることを主眼にしております。

妊婦の場合ですと、プラスミンの活性が非常に強く出る場合があります。TEG でみると溶けてしまうような……。そういう場合ですと、まず止血するために、血小板とか血漿の補充をする。そしてアンチトロンビンⅢを入れる。一たん止血させて、凝固を完全に起こさせようという理屈で、頭の中で考えているだけですけれども、トランスアミンなどを使って、止血したと判断したときに、抗線溶剤もびたっとやめて、後は使わない。

そういうものを使わなくても、何とかかなりそうだという場合は、トランスアミン、FOY など抗線溶作用のあるものは、なるべく使わないようにしようという考えでやっております。

宇 野 ヘパリン療法がベースにはなると思いますが、アンチトロンビンⅢの活性が7割を切っているような症例では、日常はやはり FOY などの合成抗プロテアーゼ剤を使うことが多いように思います。ただ、合成抗プロテアーゼ剤である FOY は、アンチトロンビンⅢの濃度に依存しないということですが、実際にヘパリンをいって、それから FOY とかウリナスタチン（ミラクリッド）といったものをいって、なおかつ DIC から逃れられないという症例にアンチトロンビンⅢを入れて、それから回復して離脱できたというような症例がありますので、その辺も興味深いところかと思っております。

岩 井 松尾先生のところもそうだと思いますが、起こったらどうしたらいいか。大抵の場合は、ヘパリンは使っているし、なにはしているけれども、どうにもなりませんというのが現実の姿ではないかと思います。前川先生の症例を拝見しても、かなりいろいろなものを一緒に使ってやってみましたという場合が多いように思います。

池 田 皆さん DIC のことはある程度ご存じですから、いろいろやってみて、結局、改善しないから何とかしてくれというのが現実問題として多いと思います。そういう症例は、外科系の場合は、感染がコントロールされていないことが非常に多いような気がします。ここでは、冒頭に皆さん、原疾患を除けとおっしゃいましたが、(笑) 松田先生が最初におっしゃったように、原疾患を除けない症例が結構あるんですね。悪性腫瘍の場合は、FOY も結構高いですし、ヘパリンも余り効かないですから、出血が目立ってきたときは、補充療法をやればいいのか。

その中で、相談された場合に、一番各科の先生方とホットなディスカッションをする場合は、curable な部分がどこにあるか。感染症でもう少しコントロールできる場所がありはしないか。あるいは腹腔内に取り残したものはないだろうか——時々失礼なことも言いますが、そういうような原因除去のファクターをもう1回一緒に探してあげることの方が多いです。これは、抗凝固剤なり補充療法が正しく行われている場合です。やられていない場合は、もう一度やり直して、もう少し work up して、今は動的病態の中でこういう stage にあるのだから、こっちを主力に治療しなければいけないとかいう話はしますけれども、そういうのが前提として正しく行われて、なお manage できない場合は、もう1回みんなで探し直すという作業に入る。それができない場合は、どうしていいかわからないことが多いですけれども。

松 尾 (武) DIC の薬物療法をやられて、相談されるケースもあります。その場合は、その薬剤が効いたかどうかということを1つ1つ評価する作業をします。例えば、アンチトロンビンⅢが入っていたら、入った分だけアンチトロンビンⅢの抗原量が上がります。ヘパリンでしたら、APTT が延びるとか、または延長していた

APTT が正常化するとか、または FDP が下がる結果になります。FOY だけでは、これが検査学的に効いたかどうか、これをやったからこうなるという因果関係が非常にとらえにくい薬剤という印象があります。これは出血しにくい抗凝固剤ということになるわけですが、FOY を使用する場合に、何をモニターしてこの薬剤が有効に効いていると言えるかということをお聞きしたいと思っています。またいきなり FOY を使用されている例をみますと、FOY が全然上昇しないといった例も経験していますが。

松田 FOY というのは、確かにアンチトロンビンですけれども、血中では急速に中和されてしまう。それで、FOY がたっぷり入っている血液をとってきても、検査に回すころには、activity がなくなっているわけです。むしろ薬剤の影響が出ない薬という感じなので、実際には、FDP がどのくらい下がるか、あるいは血小板が少しでもふえてきたかという程度のことで判定するわけです。

僕は、原因疾患が除けない場合は、相当上手に anticoagulant を使っても、FDP だけは絶対に下がらないと思います。原因疾患が除けない場合は、anticoagulant だけでは、多少引き延ばすことはできても、DIC は抑えない。そうやってしまえば身もふたもないですけども。(笑)

ですから、産科の先生が非常にうらやましいです。急性前骨髄球性白血病というのは、内科的には比較的治療しやすい病気で、普通は抗白血病療法で完全寛解に持ってくることができることが多い。これまで DIC を manage してやれば、後、相当な寛解がくるので、非常に患者さんに感謝されます。

中には、どうしても抗白血病療法が効かなくて、白血病細胞がいつまでも消えない例があります。それになると七転八倒で、DIC はちっともよくなりませんし、抗白血病療法で血小板だけはしっかり下がってしまう。DIC が起こっていると、血小板の補充をしますが、3万を目安にするけれども、ふえないですね。そのうちに、抗白血病療法の副作用が出てきて、腎臓が悪くなると、今度は血小板の機能が落ちる。そして、熱が出て、鎮痛解熱剤を使うと、それがまた血小板の機能を下げる。それで、血小板の数が少しあっても、function は

あまりよくないということがあるかもしれない。要するに、DIC の治療が難しいという場合は、原因を除けないから難しいのだという気がします。

ただ、急性前骨髄球性白血病は、昔のカルテをひっくり返してみますと、あつと言う間にみんな亡くなってしまっている。あれがなぜうまくいくようになったかということ、抗白血病療法がうまくできるようになったのと、血小板補充が昔に比べて極めて気軽にできるようになった。それから、本気で DIC に取り組んで、怖がらずに、あの場合はアンチトロンビンⅢは下がらないものですから、ヘパリンだけでいいわけですが、ヘパリンを気軽に使えるようになった。

そのうち、どれが一番大きいかということ、血小板の補充ではないかという気がします。この病気は、以前は、早期に脳出血を起こしましたから。抗白血球療法が進歩したのはもちろんですけども、ヘパリンよりも血小板の補充だという気はしますね。といて、うちでは、ヘパリンをやめる度胸はないので、大抵はヘパリンを一生懸命使うのですが。

岩井 外科の先生の場合は、出血でも起こってくると、輸血はしなきゃいけない、DIC かもしれないからと、いろいろな治療をしても、結果が早く出てこないといらいらして、ああでもない、こうでもないとおっしゃる方も多いだろうと思います。確かに中では、感染症なり何なりの既往が残っているかもしれない。あるいは感染症はとれているけれども、一向に hypoxia はとれてこない。そうすると、まだまだほかのファクターもあって、呼吸管理をし、手術をしてもらって、それで一応の DIC に対する全般的な治療方針を立ててやっているということですね。

前川 そうですね。ただ、いつも気になりますのは、治療したときに、その治療が果たしてどれくらい効いているのか。ほかのファクターに関しては、今、リアルタイムぐらいの時間のオーダーで効果を判定していますね。血液ガスにしろ、電解質にしろ、ほとんどリアルタイムで、血液をとって5分くらいでデータが返ってきますから、ある治療をして、その治療に対して体はこんなふうに反応しているんだなということ、その次の治療を考えられる。

しかし、DIC に関しては、何を指標にしてやっ

たらしいのかということになって、非常に困ります。先ほだ言われた分子マーカー的なものが、かなり早い時間のオーダーで、テープ1枚で測定できるような時代が来れば、もう少し治療方針も変わるかもしれないけれども、今は、検査の時間のオーダーが長いですから、濃厚治療になり過ぎていと思うのです。不安ですから、あれもやろう、これもやろうとやっつけてしまっていると思います。もう少し検査データが早く返ってくるような時代が来れば、こんな検査だから、こんな治療をしましょうというような、もうちょっとスマートな治療法が出てくるのではないかと思いますけれども、今は、思いつくものすべてをやっつけているという懸念を持っております。

岩井 私どもがインドネシアと共同研究をしているのに、デンジの出血があります。これは子供に非常に多くて、大量の消化管出血を起こして、上下からガーッとやる。きのうもその研究者である小児科の先生が来て、話をしましたけれども、そうなって病院に運んでこられても、現在では輸血しかないんだと。そうなったものの75~80%が亡くなっている。もっと前につかまればやりようがあると思うと盛んに言っておりました。

確かに我々の手にゆだねられたとき、MOF のようなどうにもならない状態になったものがかなりのパーセンテージを占める可能性がある。それで、きょう先生方のお話に出てきた pre とかそういう方向に動いていくのに、何を追いかけていくかということ、大変いい勉強をさせていただいたと思っております。松尾先生、臨床からいかがですか。

松尾(理) 結局、治療効果の判定に際しても、検査にどういうものを使うか、特にその検査も、分単位で結果が出るようなものがあれば良いがということになりますね。

前川 非常に初歩的なことを聞きますけれども、この病態に関しては、体の中で起こっているのは、分単位でよくなったり、悪くなったりしているものなんですか？

松尾(理) 揺れ戻しがあるかどうかはわかりませんが、とにかくある方向でざあっと連続的かつ動的な大きな変化が起こっていると思います。

前川 すべて体の中の変化は、分とか秒の単位だと思えますけれども。

松田 DICに関連するマーカーは蛋白ですけれども、その蛋白の血中半減期とも関係があると思います。アンチトロンビンⅢは3日ぐらいの半減期ですが、DICになると、それがうんと短くなる。それでも1日ぐらいだと思います。アンチトロンビンⅢとトロンビンの complex も、アンチトロンビンⅢの半減期に比べればはるかに速いですが半減期はそんなに早くはなくて、分単位ではないと思います。そういう点で、1時間に1回ずつ検査をしなければならぬというものではないと僕は思います。ただ、きょう治療を始めて、次の日にはもう結果が出てこない、治療ができないので、検査部が、特殊検査だと言わずに、毎日毎日やってくれないと困るわけです。

松尾(理) 私の言いたいのは、状態の変化ではなくて、その時間のことで、要するに、検査のためにどれだけ時間をかけているか。病院によっては、検査をする日としない日があって、すべてのデータがそろっても、やったサンプルが全部違っているのを自分の頭の中でまとめて、どういうふうにしようかというところで、一番困っておられるのではないかと思います。

こういうのも、将来、今のバイオテクノロジーが進歩すれば、それこそわずかな血液ですべての検査が、テストテープか、機械にかければ全部出てくるような時代になると思います。

松田 今、外来の検査は、2時間ぐらいで結果が返ってきますね。うちの大学は、外来で10時に患者さんを採血して、11時に僕が診察して、12時には、肝機能も、尿酸も、コレステロールも、全部出ています。FDP も、電話をかければ、3、4時間で大体結果が出てくる。どうせロボットがやっているわけで、うちの大学は、FDP が定量式ですけども、機械がオートマチックに出しています。そういう点では、お金と人間さえあれば済む話ではありますね。(笑)

前川 例えば、腎機能障害が出ていたときに、尿量が低下しているとかいうことでとらえて、いろいろ治療をしますね。それが DIC ではなくて、一番簡単な hypovolemic shock 的なものでしたら、治療をしてやると、5~10分ぐらいで反応してきますね。同じように、検査のデータとしては、1日後でも、半減期などで減ってこないとしても、とりあえず治療効果としては出ているとか、出て

いないというものを、臨床症状的なもの以外にとらえられるということもあるわけですか。

松田 例えば、フィブリノペプチドAのようなものはかるということで、非常に半減期の短い蛋白もあるということです。

松尾(理) どういうものでも、血中のある値は、そのものをつくり出した産生の速度と、それを分解して減少させる2つの要素の微分で決まってくるんです。だから、ある時点でこの値であっても、それは、その点を維持するようにつくる側と壊す側のバランスでその値を維持しているのです。例えば、治療効果があったときは、産生の方が少なくなって、ずっとレベルが下がるし、効果がなくて、さらに産生が多くなると、高くなってくる。体の変化というのは、一次微分であらわせるような変化になっているので、ある点の値よりも、時間経過でどうなっているかというところをしなければいけないですね。

岩井 お話を伺っていると、いろんな治療がありますけれども、凝固系を抑制する、線溶系とのバランスをとる、あるいは consumption coagulopathy と言われるのですから、補充をしていかなければならない。そうすると、こうやったら、こういう結果が起こるだろうということを頭の中で考えながら、1日に一遍ぐらいはちゃんと追いかけていかなければならない。何遍も何遍も追いかけてみても、余りいい指標にはならないということは言えるかもしれません。

その間、我々の体の中の大まかな投影像であるガス交換とか、組織と間の血流の問題などがちゃんと整えられるように、補助療法的なことはもちろん必要なのでしょうけれども、それよりも、最初にお話が出たように、こういう疾患ではこういうことが起こり得るということを最初から頭に描いていないと、いきなりぶつけられても、何をしたいかわからないという結果が起こってくるかもしれないと思います。

もとへ戻りますけれども、先生方の書かれたものを読ませていただくと、非常に細かいレベル——分子レベルでと申しますか、凝固系とか線溶系というものが解明されつつある。それによって、将来検査の方法は確かにあるでしょうが、概念そのものというか、因果関係のようなものももっとはっきりするということはあるのでしょうか。

か。

松田 僕は、full-blown の DIC に対して診断をするだけであれば、そんなに分子マーカーが進歩しなくても、今でも十分診断はつくと思えますけれども、DIC の前段階とか、凝固亢進状態のようなものが、いろんな領域で分子マーカーが動くわけですよ。DIC の場合は、激しく動く。そういう点で、DIC、血栓準備状態、正常、出血性素因というふうに、連続した概念だと思えますが、真ん中の灰色の部分の診断も、こういう分子マーカーの検索が進めば、とても役に立ちます。

だから、DIC の病態を明らかにしていくことによって、こういう蛋白が血栓を阻止しているということがはっきりするという点では、分子マーカーの検索が進むということは、全体としては非常にいいことだと思います。

例えば、ヘパリン・コファクターⅡという凝固阻止因子がありますが、あれが生体内でどういう function を持っているかは、本当のところはよくわかっていなかった。あれが DIC で減ることがわかってから、これはきっと何か意味があるに違いないと。そのうちに、あれの先天性欠乏症が見つかって、それは血栓を起こすということがわかって、これは血栓と関係があるということがわかった。

その種のもので、今取りかかっているものがほかにもまだいっぱいあります。そういうマーカーがどんどん進歩すれば、これは、治療とは別の話になりますから、DIC の患者さんにどれくらい還元できるかということは別問題で、早期診断ができるということだけだと思いますけれども……。

これは、この座談会と関係があるかどうかわかりませんが、例えば脳梗塞と脳出血という状態があって、両方とも動脈硬化が起こる。片方は出血を起こしますし、片方は血栓を起こす。慢性期の私のところで調べると、脳梗塞はトロンビンとアンチトロンビンⅢの complex が高い例が非常に多く、脳出血はほとんど例外なく正常範囲内にある。もしもそうだとすれば、例えば高血圧でも、そういうものが高い例は、将来の運命をある程度予知できるかもしれないし、薬の使い方も変わってくるかもしれない。

そういう検査は、もともと DIC の検査から出てきたわけです。そういう点では、DIC を一生懸命研究していれば、血栓というのに対して、我

々の知識がふえてくるだろうという気はするので、やはり一生懸命にやるべきだと思います。

岩井 逆に言うと、それぞれの疾患の病態というものとリンクして、なぜこういうものを起こしやすいのかということがわかってくれば、そういう患者の取り扱いそのものに関しても、随分考え方が広まるだろうと思います。

何かほかに、それぞれのお立場でつけ加えて討議しなければならぬことがあれば、ぜひ出していただきたいと思います。というのは、この「循環制御」というのは、かなりのパーセンテージで私ども麻酔科の人間が加わっていて、それは現実の問題として起こってきたものを、臨床面というか、管理面でぶつけられて、こういうことが起こったから、今から何かをするから助けろという形で患者さんを受け取ってくる。あるいは ICU などですと、そこで起こったものをどういうふうに治療していくかということになる。基礎的にこういう考え方を持っていなければならぬとか、現在こういうふうな物の考え方が進んでいるということは、すべての人が理解しているわけではございませんので、大変いい勉強をさせていただけると思っております。

松尾(武) アンチトロンビンの濃縮製剤をやられた場合に、トロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)は上昇しますか、または下がりますか。我々の経験では、輸液後にTATが劇的に低下する症例を持っていますが、一般的にはいかがですか。

松田 そのデータはまだ持っていません。ただ、ヘパリンを使ってDICがよくなれば、下がるのは確かで、それは非常にきれいなのですが、アンチトロンビンIII濃縮製剤が行った途端に、わっとふえるかどうかというデータはありません。

村田 アンチトロンビン製剤をやると、抗原量は上がってきます。ところが、活性でみると、上がらない症例が結構あるのです。ヘパリン・コファクター活性でみたアンチトロンビンが上がってこないということは、TATがふえているということではないかと思えます。

TATに関して、僕がいつも疑問に思っているのは、アンチトロンビンIIIがあんなに下がるのに、TATがなぜngオーダーしか上がってこないのか。何かお考えがありましたら……。

松田 アンチトロンビンIIIは、そんなにたくさんなくても、血栓を妨げるのかということですね。TATの量をみますと、ほんのわずか消費されているだけかもしれない。TATの代謝速度にもよるでしょうけれども。

村田 しかし、ATIIIは何%と減りますね。

松田 もう1つは、急性前骨髄球性白血病でなぜアンチトロンビンIIIが下がらないかということとも関連があるんです。本当にアンチトロンビンIIIがそれほど重要な役割をしているのか。実際、アンチトロンビンIIIが50%ぐらいに下がると、血栓が起こってきますね。それもしょっちゅう起こるのではなくて、一生に何度かですが、かなり高い頻度で起こる。そこは、よくわからないところです。急性前骨髄球性白血病では、アンチトロンビンIIIはちっとも下がらないけれども、アンチトロンビンIIIとトロンビンのcomplexはちゃんと上がる。

その辺はまだまだわからないことがあります。それがわかると、きっとアンチトロンビンIIIがこれだけ減っているときに、ヘパリンをこれだけ使えば、concentrateを入れなくても済むという議論も一緒にできるようになると思えます。

松尾(理) 一般論ですけれども、プロテアーゼそれ自体の半減期と、プロテアーゼがインヒビターとcomplexをつくったときの半減期を比較すると、complexの方が早いようです。1モルのATIIIから仮に1モルのアンチトロンビンIII・トロンビンcomplexができて、半減期が10倍違うとすれば、片方の10分の1になっても不思議はないわけで……。

村田 10分の1オーダーじゃないですよ。1,000分の1とか……。

松尾(理) 10倍の半減期の差でそれだけになるので、complexの代謝自体が明らかにされていないところが多いですから、その他のファクターによって多分1桁ないし2桁のオーダーの違いというのは出てくると思います。例えば、フィブリノーゲンからFDPをつくっていった場合に、FDPの上昇度とフィブリノーゲンの減少度をみると、絶対に計算は合わない。

だから、まだ未解決の分野があって、complexあるいは分解産物のようなものは、かなり早い代謝を受けているのではないのでしょうか。nativeな

molecule からは想像もつかないルートを通っているのではないのでしょうか。試験管の中でも計算が合わないですから、体の中に至っては、到底わかりません。

松尾(武) 先ほどの話に戻りますけれども、アンチトロンビンⅢ濃縮剤によって TAT 値が下がるものは、どんどんアンチトロンビンⅢをやっつけていいということになりますか。

村田 トロンビンがまだあるということですから、中和すべきだということになると……。

松尾(武) TAT が下がっていくようでしたら、アンチトロンビンⅢの補充は一応目的を達成したと考えてよいですか。

村田 それは、逆に言えば、活性で追えないこともないわけですね。

松田 それは、検査がどれだけできるかということでもありますね。先ほどの前川先生のお話で、例えば、フィブリノペプチドAが極めて簡単にはかれて、すぐに結果が判れば、そういう議論ができるかもしれない。しかし、あれは、専門の研究室がやっても、データが出るまで1日も2日もかかるでしょう。しかも、採血の仕方によっても、多少問題はあつし、データが信用できるかどうかということも、yield によって問題がありますから、検査が進歩すれば、そういう議論が可能になるかもしれないとは思っています。

あるいは血栓が実際体じゅうに本当にできているということが、アイソトープが何かを注射して判ればと思います。そうすれば、local な intravascular coagulation——大動脈瘤が何かがあつて、そこに血栓がいっぱいできて、実際に消費性凝固障害が起こってくるような状態がよく判ると思います。悪性腫瘍のときでも、全身非常に均等にフィブリンができるとは思えないですね。たとえば腫瘍が転移しているようなところに比較的たくさんできるのかも知れない。それを、どこからどこまでを disseminated と言っているかという問題も本当は入ってくる。だから、そういう点では、DIC というのは、検査方法は、夢みたくなことを考えれば、まだまだいっぱいアイデアはあるのです。ただ、我々はテクニックを持っていないだけで……。

宇野 ガリウムにフィブリノーゲンをくっつけたアイソトープの検査法が開発されているそう

で、それを打つことによって、フィブリンに変わったところで、その存在部位がはっきりわかるものがあるようですが、どうなのでしょう。

池田 specific activity が高くない。ですから、表面からシンチカメラでやるのは、相当大きなものでないとだめだと思います。インジウムの標識の血小板も同じようなものです。

宇野 インジウムの場合は、specific activity はかなり高いと思いますが、ガリウムは、まだ割に低いんじゃないかと思つています。ガリウムとインジウムと、どちらが specific activity が高いかわかりませんが。

ですから、松田先生がおっしゃったように、非常に specific activity の高いものができて、体表から非観血的に血栓を予知できるようなマーカーが見つければ、センサーみたいなものを使うとか、そういうバイオセンサーみたいなものを利用して、血栓の局在を調べるとか、あるいは今一番問題になっているクリアランスとプロダクションのレートを調べられる。これが全くわからないものですから、話にならない。DIC というのは動的な状態だということはみんな知っているわけですが、結局、どのくらいのスピードでつくられて、どこから出ているかわからないわけですから、途中を話すのが非常に難しい。本当にセンシティブなセンサーなりマーカーが見つかって、動的な蛋白の代謝がわかるようになると、大分違うと思つていますが。

松田 治療にしても、夢を言えば、アンチトロンビンⅢの遺伝子工学を使った recombinant のアンチトロンビンⅢというアンチアがあるわけです。実際には、なかなかうまくいってなくて、少なくとも大腸菌を使ったものは、糖鎖の問題があつて、失敗している。ただ、哺乳動物の細胞を使うと、うまくいきそうだという話はあるんです。それに、放射線が何かかけまして、ミュータントをつくって、非常に血中半減期の長いアンチトロンビンⅢをつくってやれば、もうちょっと進歩するかもしれない。

たとえば、t-PA とかプロウロキナーゼには、recombinant の t-PA のミュータントとか、ハイブリッドがもうできつつあるわけだから、アンチトロンビンⅢもできないはずはないわけです。プラスミノーゲンにしても、消費されてしまうわけ

ですけれども、それを補充してやればいいのかどうかという話も、手段がないからだれもやっていないだけで……。

そのような話をする、まだまだ DIC はおもしろいところがいっぱいある。僕らが定年になるまでにちゃんといかどうかですけれども。(笑)

岩 井 非常にプリミティブなことですが、例えば、ヘパリン療法にしても、FOY にしても、現在は、持続的に使っているわけですね。昔は間欠的に使ったけれども、今はそんなことはしない。持続的に使っていると、いつの時点で、どこから採血したデータでも、均等に、体の中の反映像として読めるのか。こういうことは注意しておきなさいよというようなことがございますでしょうか。

松 田 脳梗塞のときに、動脈から血をとった方がいいか、静脈からとった方がいいのかという議論とよく似ていますが、血液学者は同じだと思っているのではないか。また、動脈からはなかなか血をとれないものですから……。それでも、心筋梗塞で coronary sinus からとった血液と静脈からとった血液とは違うんだという議論をする心臓学者が時々いて、困ってしまうのですが、肝臓を通った血液と通らない血液とは違う可能性は少しあるかなとは思っています。

岩 井 臨床的には、それほど大きな問題にはならないということでしょうか？

松 田 これは僕だけの意見で、証拠はないですから。DIC の場合は、余り関係ないかなと思っていますけれども。

松 尾(武) ヘパリン療法中では、ヘパリンのため FDP が偽陽性——false positive になって生体の状態を反映しないことも起っています。これはヘパリンにより血清がうまく固まりませんからとれないためです。

松 田 あれは、うちは蛇毒を同時に加えて固めるんです。

松 尾(武) ヘパリン療法中の検査について、もう1つ、オルガノテクニクス社でヘパリンを吸着する物質ができています。ヘパリン治療中の血液では凝固因子は、凝固一段法ではかる場合は、うまくいかないですね。この場合にヘパリンを吸着除去しますとうまくいきますので、この方法を用いてヘパリン療法中の検査について対処しています。

松 田 MD805 がそれで、効果判定の時には

フィブリノーゲンすら、抗原性でみてくれと言っているんです。トロンビンに対する強力な阻害活性があるから、トロンビン時間法でやると低く出ると、効果が過少評価されるかもしれない。だから、本当に効く薬が出てくると、そういう可能性も少しはあるわけです。

松 尾(武) ヘパリン治療中の検体で、抗フィブリノーゲン抗体を用いた FDP の測定では FDP が下がる、下がらないという場合、検体の処理が不十分のため偽陰性もあります。

松 田 FDP 用の血液をとる専用のキットを使う場合は、可能性があるのじゃないですか。うちの検査部は、高い値が出るときは、蛇毒を追加してやっているようですが、それでも不安だと言っています。プラズマをとってきて、それを固めてから分離した脱フィブリノーゲン血漿の FDP は低く出る。全血から分離した血清の FDP 測定値は高く出る例があり、今、うちの検査部では頭が痛いんです。

村 田 僕は、Dダイマーをはかっています。

松 田 Dダイマーなら問題はないんです。ただ、Dダイマーは検査部へはまだいっておりませんので。村田先生のところは、もう検査部でDダイマーを……。

村 田 うちのちょっと違って、研究室でやっているものですから。

松 田 Dダイマーなら、フィブリノーゲンを除くための凝固をさせずに測定ができますからね。

村 田 本当に少量の、プラズマでできますから、ものすごく楽ですね。新生児も非常にいいと思います。血清にする必要がないですから。

岩 井 だんだん精密密度が高くなってきて、おおよそ想定がつくようになると、検査データを得るための手段に大きく影響されて、違うことが出てくる可能性は高くなってくると思います。

きょうは、非常に高遠なお話をお聞かせいただき、現代の趨勢というものを教えていただきました。結論の出るものではないと思いますが、そういう基礎知識を頭の中に置いて、あるいは基礎疾患というものがかなり classify されてきているように思いますので、私どももそういう目でこれから臨床をみていきたいと思っています。

きょうはお忙しいところ、どうもありがとうございました。